



# Diabetis tipus 2 i teixit adipós: mecanismes moleculars i models amb animals transgènics

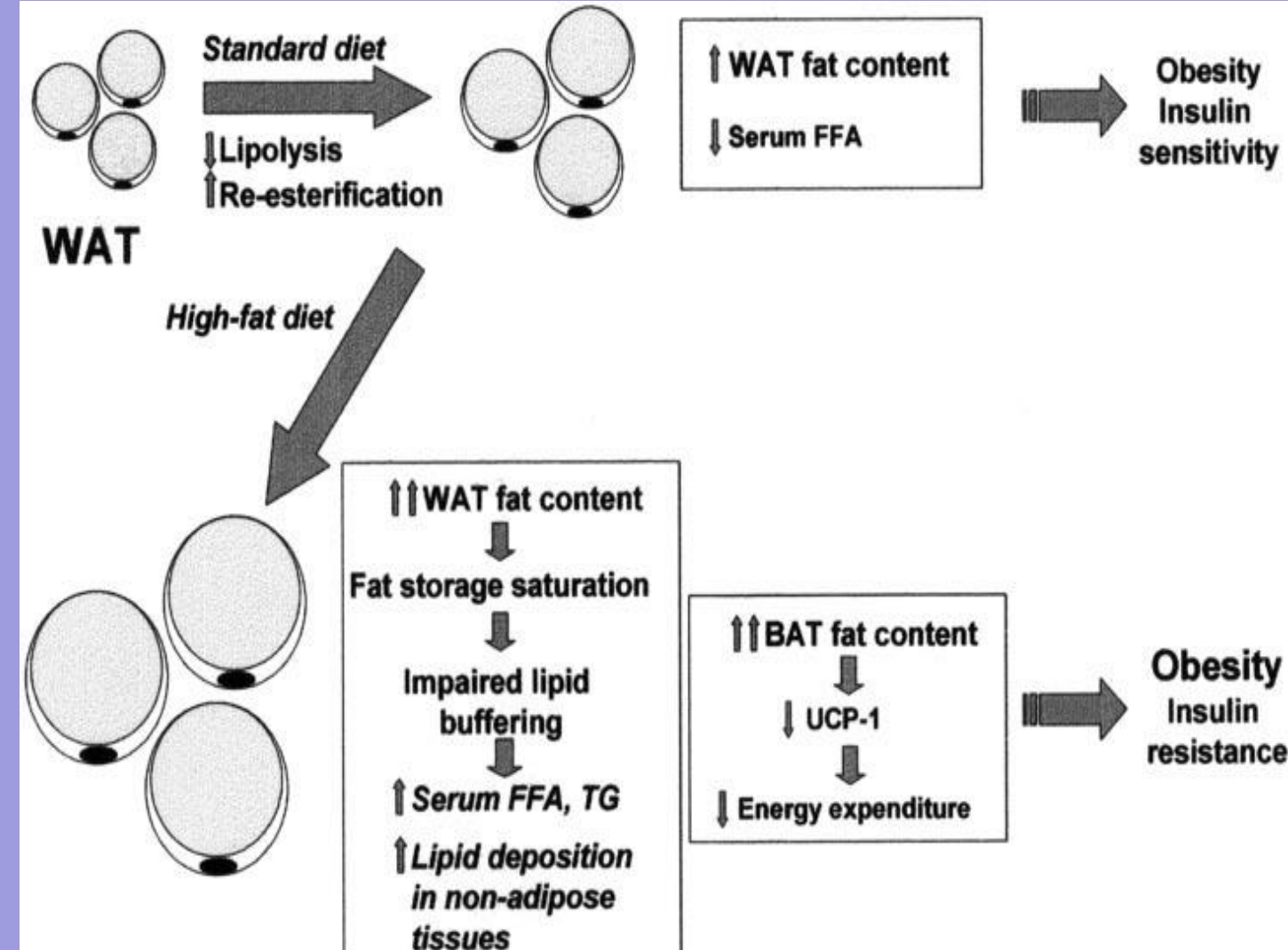
Autor: Hèctor Peró Samsó  
Data: 31-05-2013

## Introducció

La diabetis mellitus tipus 2 (DM2) es caracteritza per un alt nivell de glucosa en sang degut a una resistència a la insulina. Tot i que sovint es controla només incrementant l'exercici físic i amb una modificació de la dieta, quan la malaltia progressa, els medicaments són necessaris. Actualment hi ha hagut un increment en la incidència de DM2 en pacients cada cop més joves i això comença a preocupar a la societat en general. Amb una prevalença notablement preocupant en els països desenvolupats; s'estima que als Estats Units hi ha uns 25,8 milions de persones (el 8,3% de la població) que pateixen diabetis, sent 18,8 milions els casos diagnosticats i on el 90% dels quals són DM2. A Estats Units es calcula que ha incrementat el cost total que ha produït la malaltia de 174 milers de milions de dòlars en 2007 a 245 milers de milions de dòlars en 2012.

## Generació de models transgènics per a investigar DM2

**Ratolins amb sobreexpressió de PEPCK:** La sobreexpressió provocava un augment de la glicerolneogènesi incrementant així la reesterificació d'àcids grassos. Aquest ratolins presentaven una alta acumulació de grassa: una hipertrofia del teixit adipós i una mida més gran dels adipòcits. No eren resistents a la insulina fins que no els alimentaven amb una dieta alta en lípids.



Mecanisme proposat de l'obesitat induïda per la resistència a la insulina. L'excés d'acumulació de greix (obesitat) s'associa amb alts nivells en plasma d'àcid gras lliure (FFA), nivells que causen resistència a la insulina en el múscul esquelètic i al fetge.

Una dieta alta en greix en presència d'una expressió incrementada de PEPCK deteriora l'emmagatzematge de lípids del teixit adipós i condueix a l'obesitat i a la insulino-resistència. TG, triglicèrids.

**Ratolins amb sobreexpressió de VEGF:** presenten un augment en la diferenciació dels macròfags tipus 2 (M2), encara que no està clar el mecanisme d'aquest predomini en la diferenciació. Com és d'esperar, també s'observa en aquest model transgènic un augment de l'angiogènesi i la conseqüent reacció antiinflamatòria. Aquests ratolins no presentaven un augment en la seva massa corporal i disminuïen la resistència a insulina.

**Ratolins Knock-out per IRS-1 i IRS-2:** a llarg termini acaben patint diabetis tipus II. Això és degut a una mala resposta a la insulina que porta una dessensibilització a aquesta. Hi ha pacients amb DM2 que presenten mutacions al gen que codifica per aquesta proteïna.

**Ratolins amb sobreexpressió de SOCS3:** disminueix els nivells de IRS-1 i -2 i la seva fosforilació estimulada per IR. Això condueix a la disminució de la captació de glucosa estimulada per la insulina en els adipòcits i a una resistència a l'obesitat induïda per la dieta. Per tant provoca una resistència a la insulina als adipòcits locals però no és suficient per causar una resistència sistèmica.

## Altres citocines implicades en la DM2

**IL-6:** Disminueix expressió receptors de insulina → insulinoresistència.

**Adiponectina:** Augmenta sensibilitat a insulina. En obesos la concentració està reduïda.

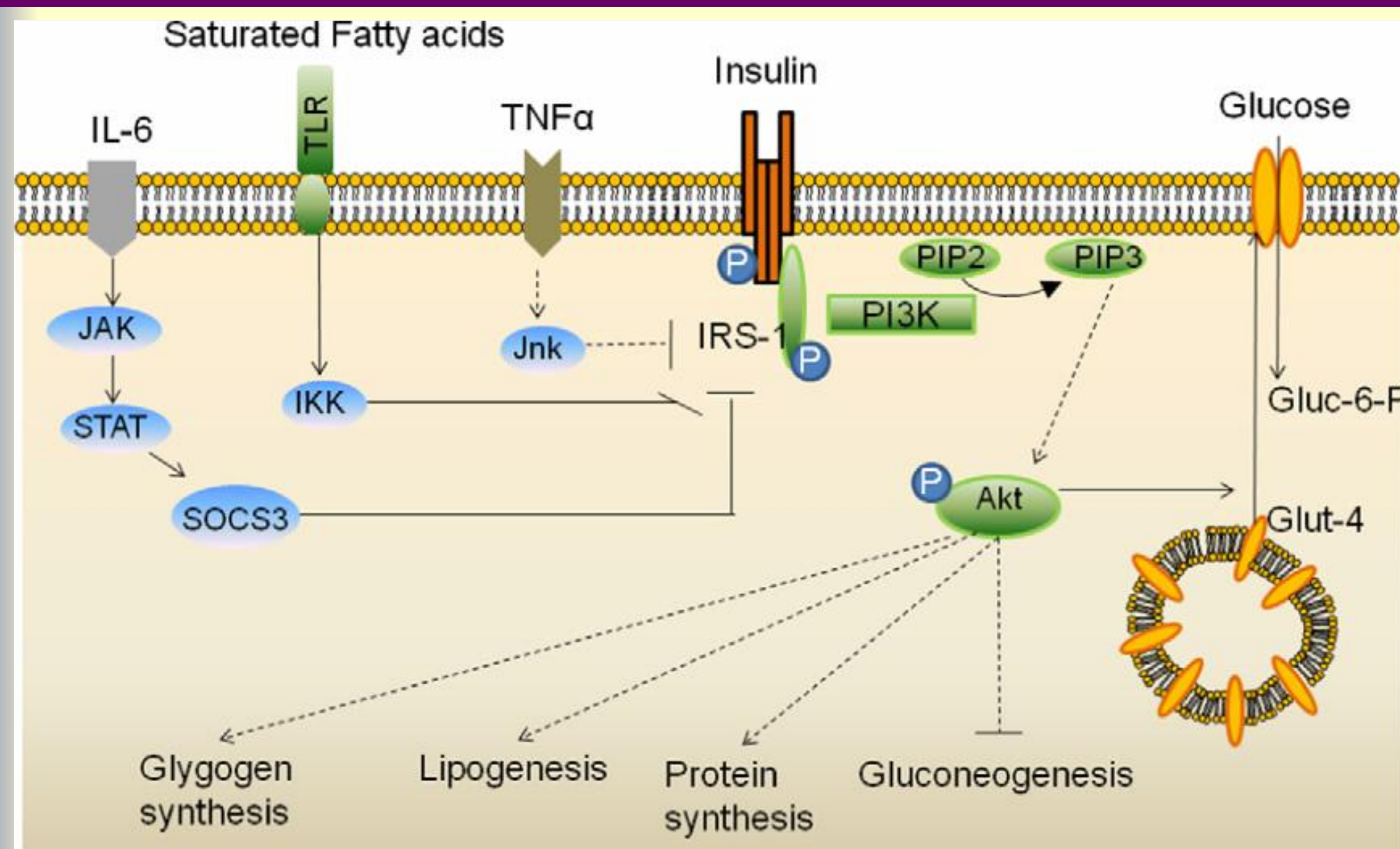
**Leptina:** Producte gen Ob. Actua homeostasi glucosa → induïx expressió SOCS3.

**Resistina:** Augmenta la producció de glucosa hepàtica + activitat proinflamatòria.

**TNF-α:** Manté i intensifica el procés inflamatori → insulinoresistència.

**CRP:** Està relacionat amb la concentració de triglicèrids, de glucosa i pressió sanguínia.

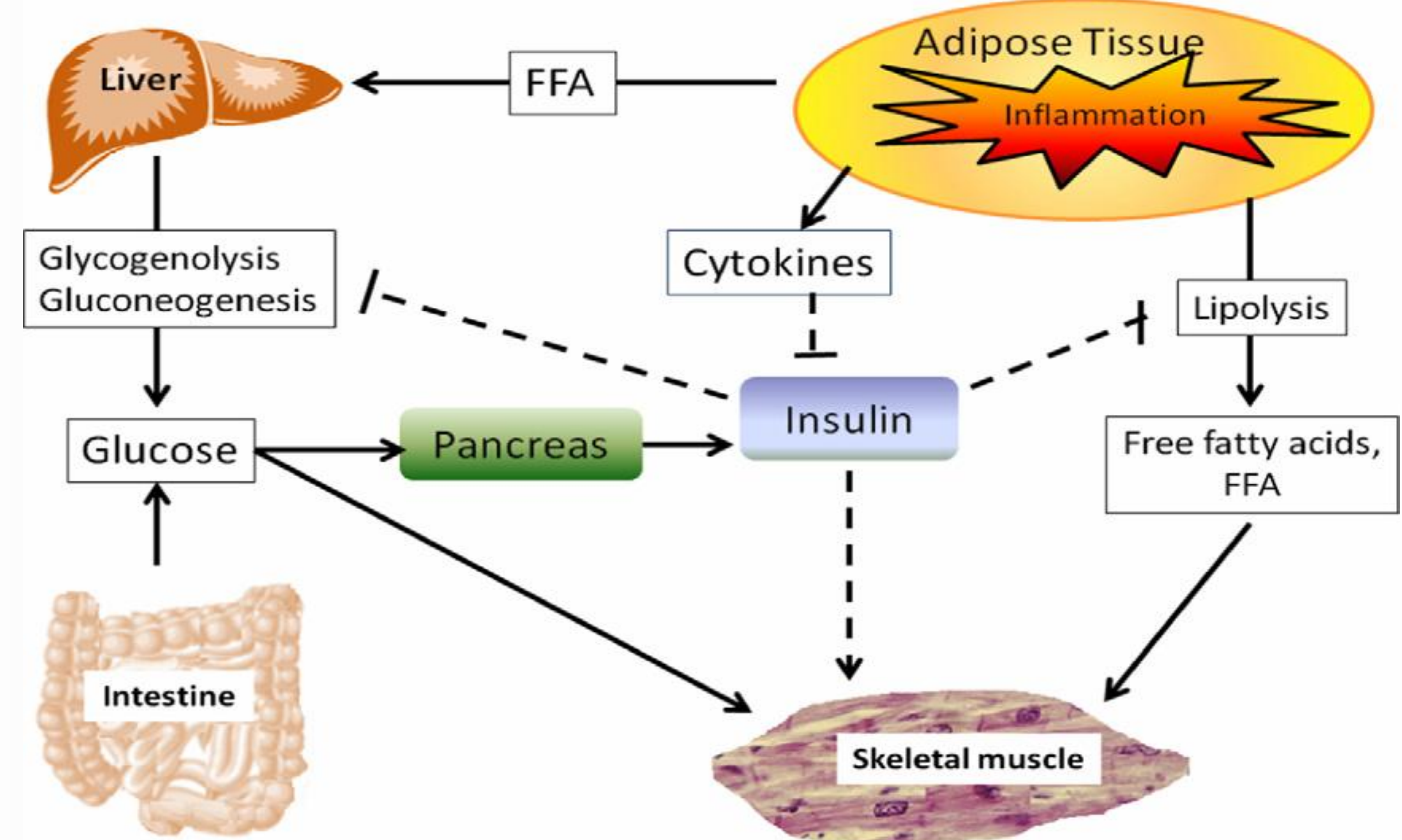
## Mecanismes moleculars de la resistència a la insulina



Via de senyalització de la insulina. Problemes al llarg de la llarga cascada de senyalització pot produir resistència a la insulina.

## Relació entre la resistència a la insulina i la DM2

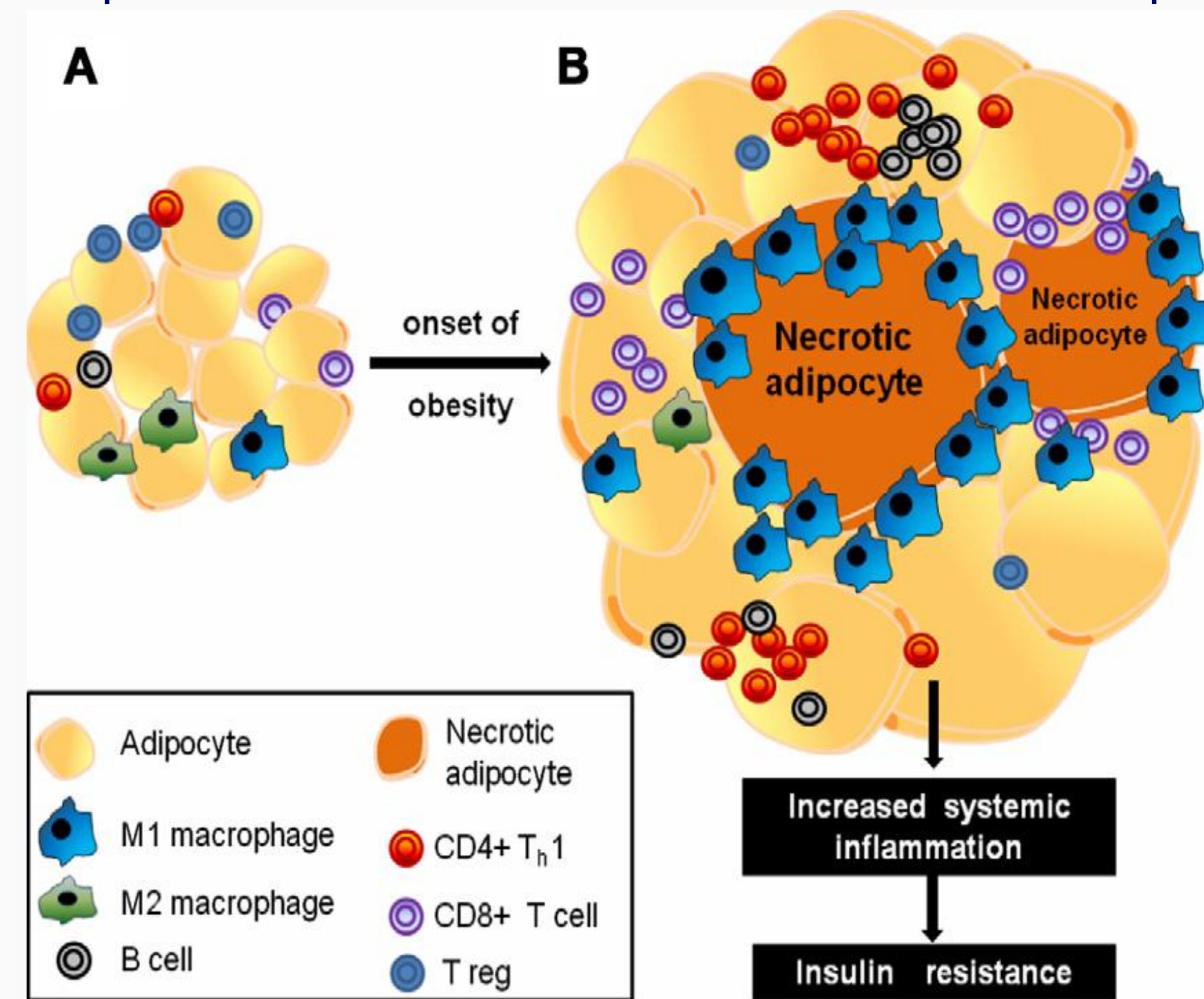
La insulina regula el transport i metabolisme de glucosa dels teixits mantenint així la normoglucèmia. En concret, el que fa en fetge és reduir la glicogenòlisi i la gluconeogènesi i augmentar la síntesi de glicogen. En múscul esquelètic principalment augmenta la incorporació de glucosa i la seva utilització. En teixit adipós inhibeix la lipòlisi i incrementa la lipogènesi.



Per tant, la resistència a insulina és un estat fisiològic on es produeix la disfunció d'aquests processos. Això provoca una relativa hiperglucèmia acompanyada d'un increment en plasma d'àcids grassos no esterificats produïts per el teixit adipós. Les cèl·lules β del pàncrees intenten contrarestar aquesta hiperglucèmia. A llarg termini, la resistència i l'hipersecreció d'insulina contínua pot portar a la disfunció de les cèl·lules β del pàncrees. Estadis primerencs amb disfunció de les cèl·lules β pancreàtiques són caracteritzades com intolerància a glucosa i poden progressar amb una hiperglucèmia important i diabetis tipus 2.

## Sistema immune com a vincle entre la inflamació i disfunció del teixit adipós i la resistència a insulina

Els canvis en les poblacions de cèl·lules immunes en el teixit adipós d'un obès:



El teixit adipós magre conté una major proporció de M2/M1 macròfags. També conté un gran nombre de cèl·lules T reguladores. L'obesitat i la hipertrofia d'adipòcits condueix a la necrosi d'adipòcits i un augment del nombre de M1 o pro-inflamatòris. També hi ha una reducció en les cèl·lules T reguladores, mentre que hi ha un augment en les cèl·lules B, les cèl·lules CD4 + T1 col·laboradores i cèl·lules T CD8 +. Aquest canvi en les poblacions de cèl·lules immunes dóna lloc a la secreció de citocines proinflamatòries a teixit adipós i l'augment de la inflamació sistèmica que induïx la resistència a la insulina.

## Conclusions

- DM2 és una malaltia crònica greu amb una prevalença i incidència preocupants.
- DM2 té una estreta relació amb la síndrome metabòlica i la resistència a insulina.
- Aquesta resistència a la insulina és deguda a varis factors, dels quals destaca la desregulació de les citocines encarregades de mantenir la normoglucèmia.
- Una obesitat acompanyada d'una inflamació lleugera, però contínua del teixit adipós podria ser causant en gran part d'aquesta desregulació de les citocines.
- Models d'animals transgènics són essencials per a investigar la malaltia.

## Bibliografia

- Increased Fatty Acid Re-esterification by PEPCK Overexpression in Adipose Tissue Leads to Obesity Without Insulin Resistance, by Sylvie Franckhauser, et al (2002)
- Review Immunity as a link between obesity and insulin resistance, by Nishan S. Kalupahana a,b, et al (2012)
- Role of adipokines in complications related to obesity. A review by Gnanińska M1, et al (2009)